

УДК 616.98:578.828ВІЛ:[575.224.2+612.017.1]

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ І ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

А.І. Піддубна, аспірант;

М.Д. Чемич, д-р мед. наук, професор,

Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми

У статті наведено сучасний погляд на значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів генів цитокінів при ВІЛ-інфекції. Дослідження генетичних предикторів у різних популяційних групах ВІЛ-інфікованих осіб необхідні для комплексного розуміння імунопатогенезу інфекції, причин прогресування недуги та ефективності специфічного лікування. Виняткова актуальність вивчення поліморфізму генів цитокінів в Україні обумовлена відсутністю повідомлень про дослідження SNP серед ВІЛ-інфікованих громадян.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, цитокіни, поліморфізм поодиноких нуклеотидів

В статье приведен современный взгляд на значение полиморфизма единичных нуклеотидов генов цитокинов при ВИЧ-инфекции. Исследования генетических предикторов в различных популяционных группах ВИЧ-инфицированных лиц необходимы для комплексного понимания иммуннопатогенеза инфекции, причин прогрессирования болезни и эффективности специфического лечения. Исключительная актуальность изучения полиморфизма генов цитокинов в Украине обусловлена отсутствием данных об исследованиях SNP среди ВИЧ-инфицированных граждан.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, цитокины, полиморфизм единичных нуклеотидов

ВСТУП

Інфекція, що викликається вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), у фіналі якої розвивається синдром набутого імунодефіциту (СНІД) – одна з найнебезпечніших інфекційних хвороб людини [1].

На теперішній час зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію є найважливішою медико-соціальною проблемою. За оцінками ЮНЕЙДС, станом на кінець 2010 р. число людей у світі, що живуть з ВІЛ, склало понад 34 млн. осіб. Не дивлячись на те, що з кінця 1990-х років щорічне число нових випадків ВІЛ-інфекцій стабільно зменшувалося, декілька регіонів і країн випадають із загальної тенденції. Так у Східній Європі і Центральній Азії як і раніше спостерігаються високі темпи передачі ВІЛ серед споживачів

ін'єкційних наркотиків та їх статевих партнерів, а показник зараження ВІЛ за останнє десятиліття зріс більш ніж на 25 %. У цілому, рівень поширення ВІЛ склав 1 % і вище у двох країнах регіону, у Російській Федерації та Україні, на яких доводиться майже 90 % всіх нових діагнозів ВІЛ-інфекції [2, 3, 4].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити сучасні погляди на поліморфізм генів цитокінів при ВІЛ-інфекції та визначити основні пріоритети при проведенні наукових досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставлених завдань проведений ретельний аналіз сучасних світових наукових досліджень у галузі імуногенетики ВІЛ-інфекції з використанням текстової бази даних медичних і біологічних публікацій англійською мовою PubMed, бази даних номенклатури людських генів The HUGO Gene Nomenclature Committee Database, бази даних медико-біологічної і геномної інформації The National Center for Biotechnology Information, електронних каталогів національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, інформаційних ресурсів бібліотеки СумДУ, Сумської обласної наукової медичної бібліотеки, матеріалів наукової електронної бібліотеки elibrary.ru.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено існування чинників, які потенційно можуть впливати на темпи переходу ВІЛ-інфекції у термінальну стадію СНІДу. В якості кофакторів, що впливають на перебіг захворювання пропонують розглядати шлях зараження ВІЛ, наявність супутньої патології, особливості поведінки, у тому числі споживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом, вік, стать, расову приналежність [5].

У прогресуванні недуги не остання роль належить генетичним кофакторам. Так у 1996 р. доведено існування відносної резистентності до інфікування ВІЛ, обумовленої наявністю у серонегативних осіб генетичної мутації Delta32 у гені хемокінового корецептору CCR-5. Особи з гомозиготною мутацією стійкі до зараження ВІЛ-1, тропним до CCR-5, внаслідок порушення функції рецептора і неможливості проникнення вірусу в клітину. У пацієнтів з гетерозиготною

делецією рівень смертності нижчий, ніж у хворих без мутації, так як гетерозиготи мають у 2 рази меншу кількість CCR-5, що ускладнює проникнення вірусу і гальмує його реплікацію [5, 6, 7, 8].

Клітинна імунна відповідь на проникнення в організм людини ВІЛ полягає у здатності цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8-клітин) розпізнавати і елімінувати інфіковані клітини. CD8-лімфоцити розпізнають антиген у комплексі з HLA (Human Leucocyte Antigens – людські лейкоцитарні антигени) класу I антигенпрезентуючої клітини, а CD4 – у комплексі з HLA класу II. Специфічна імунна відповідь на ВІЛ залежить від індивідуального, генетично детермінованого набору антигенів HLA. Вивчення HLA американськими дослідниками у групі пацієнтів “непрогресорів” вказало на сильну кореляційну відмінність проти групи “прогресорів” між HLA B*5701 алелем і темпами переходу недуги у термінальну стадію [5, 9]. У когортних дослідженнях проаналізовано вплив інших HLA класу I на природний перебіг ВІЛ-інфекції, визначені антигени, що сприяють швидкому зменшенню кількості імунокомпетентних клітин, так й HLA з проєктивним ефектом. Вплив людських лейкоцитарних антигенів класу II вивчено менше [10, 11, 12, 13].

Одним з чинників, що впливає на реплікацію ВІЛ є цитокіни, деякі з яких можуть сприяти реплікації вірусу, підвищуючи експресію його регуляторних генів. Функціонування цитокінового ланцюга при ВІЛ-інфекції залежить від багатьох факторів, до числа яких належать індивідуальні відмінності у продукції цитокінів, обумовлені генетичними особливостями. На сучасному етапі вивчення генів-маркерів схильності-резистентності, характеру перебігу та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції важливе місце належить дослідженню поліморфізму поодиноких нуклеотидів генів цитокінів [14, 15, 16, 17].

Згідно з прийнятим визначенням, поліморфізм поодиноких нуклеотидів (single nucleotide polymorphisms – SNP) - це одонуклеотидні позиції у геномі ДНК, для яких у деякій популяції є різні варіанти послідовностей (алелі) [18]. Іншими словами SNP являє собою заміну одного нуклеотиду у структурі ДНК, яка не позначається на структурі кінцевих продуктів гену та не призводить

взагалі ні до яких змін у білкових продуктах, але може позначатися на функції білку, якщо мутація відбулася у кодуєчій або регуляторній частині гену. Позначається SNP за назвою і номером нуклеотиду, за назвою амінокислоти, що кодується геном, за рестриктазою або за стандартним номером [19].

Існуючі підходи до детекції алельних варіантів можна умовно поділити на декілька груп (табл. 1). Поділ умовний перш за все тому, що в більшості випадків використовуються поєднання різних методів (наприклад, усі фізичні методи, використовують і ферментативні реакції) [19].

Таблиця 1

Стратегії ідентифікації SNP

Метод	Спосіб ідентифікації
Ферментативний	поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (RFLP); поліморфізм довжини апліфікованих фрагментів (AFLP); розщеплення Clevase I (CFLP); розщеплення резольвазою (EMD); методи, основані на лігазній реакції (LDR, LCR, Padlock); інвазивне розщеплення олігонуклеотидів (Invader); випадкова ампліфікація поліморфної ДНК (RAPD, AP-PCR); ПЛР з прямою термінацією синтезу (DT-PCR); алель-специфічна ПЛР (AS-PCR)
На основі різної електрофоретичної рухомості поліморфних ділянок ДНК	аналіз конформації одноланцюгових фрагментів (SSCP); гетеродуплексний аналіз; секвенування ДНК
Хімічний	хімічне розщеплення гетеродуплексів; хімічне лігування
Хроматографічний	денатуруюча HPLC
Фізичний	масс-спектрометрія; резонансне погашення флуоресценції (FRET)
Аналіз in silico	порівняння геномних і EST послідовностей у базах даних
Детекція на твердій фазі	гібридизація на олігонуклеотидних матрицях; оптиковолоконний ДНК гібридизаційний аналіз; елонгація імобілізованих праймерів (мінісеквенс); піросеквенс

Розглянемо значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів цитокінів при ВІЛ-інфекції.

IL-1A – плейотропний, прозапальний цитокін, який бере участь у різних імунних реакціях, запальних процесах і кровотворенні. Виробляється моноцитами і макрофагами, як білок, який виділяється у відповідь на пошкодження клітин і спричинює апоптоз [20]. Ген IL-1A і вісім інших генів сімейства IL-1 утворюють кластер генів цитокінів у довгому (q) плечі 2 хромосоми (позиція 14) [21]. На теперішній час досліджено 233 поліморфізми поодиноких нуклеотидів [22].

Вивчення алельного поліморфізму гену, що кодує IL-1A, може бути корисним при контролі рівня віремії у ВІЛ-1-інфікованих осіб, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ). Неоптимальна вірусологічна відповідь на фоні лікування пов'язана з поліморфізмом у положеннях -889C/T і +4845G/T [23, 24].

Варіації гену IL-1A були вивчені у якості потенційних факторів ризику для ряду розладів, пов'язаних з аномальними запаленням, у тому числі, при хронічному пародонтиті [25, 26]. Проте, дослідження проведені у популяціях ВІЛ-інфікованих осіб мають суперечливий характер. Деякі автори вказують на залежність розвитку важкого пародонтиту та поліморфізму гену IL-1A [27, 28], інші наголошують на відсутності зв'язку між генотипом та особливостями періодонтального статусу пацієнтів [29, 30].

IL-1B – цитокін, який виробляється активованими макрофагами у відповідь на проникнення інфекційних агентів і пошкодження тканин, є важливим медіатором запальної відповіді, приймає участь у клітинній проліферації, диференціації та апоптозі. Різке збільшення продукції цитокіну відбувається у відповідь на дію мікробних токсинів, медіаторів запалення, продуктів активованих лімфоцитів і системи комплементу [20]. Ген, що кодує IL-1B входить до кластеру генів цитокінів у хромосомі 2 [21]. У людини виявлено 176 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів цього гену [22].

Генотипування поліморфізму IL-1B дозволяє передбачити ризик розвитку ліподистрофічних змін, що може бути корисним у пацієнтів, які починають протівірусне лікування, особливо у потенційних споживачів ставудину. Так у ВІЛ-інфікованих з ліподистрофічним синдромом на фоні ВААРТ, поліморфізм IL-1B C/T у +3954 положенні зустрічається достовірно рідше ніж у хворих без ліподистрофічного синдрому [31].

IL-2 є ключовим фактором у розвитку імунологічних реакцій. Продуцентами даного цитокіну є Т-хелпери 1 типу. IL-2 відіграє важливу роль у процесі проліферації Т і В-лімфоцитів, реалізації механізмів протипухлинного захисту, підвищенні літичної активності нормальних кілерів [32, 33]. Ген, що кодує IL-2 локалізований у q26-q27 сегменті 4 хромосоми [21], у людини досліджено 114 SNP [22].

Поліморфізм поодиноких нуклеотидів гену IL-2 відіграє роль у сприйнятливості до ВІЛ-інфекції та темпах прогресування недуги [34]. Встановлена підвищена частота поліморфізму гену IL-2 -330T/G у ВІЛ-інфікованих європейців з швидким темпом прогресування хвороби. У носіїв генотипу T/T спостерігається повільний перехід недуги у термінальну стадію, більш низький рівень продукції IL-2 у порівнянні з гетерозиготним варіантом. Також генотип T/T у ВІЛ-інфікованих асоційований з зниженням рівня CD3+ та підвищенням функціональної здатності нейтрофілів [14].

IL-4 - плейотропний цитокін, що продукується Т-хелперами 2 типу і є фактором диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Індукує продукцію окремих ізотипів імуноглобулінів, зокрема, IgE та IgG. Цей цитокін є лігандом рецептору IL-4, який також зв'язується з IL13, що може сприяти наявності дублюючих функцій IL-4 і IL13 [32]. Гени IL-4, IL-3, IL-5, IL-13 і CSF2 утворюють кластер генів цитокінів на q плечі хромосомі 5 (розташування гену IL-4 - q31.1) [21]. У людини описано 233 SNP гену IL-4 [22].

Чимало наукових робіт присвячено вивченню SNP -590 C/T гену IL-4. Так, зокрема, російські дослідники повідомляють про підвищення частоти генотипу T/T і зниження частоти гомозиготного C/C варіанту серед ВІЛ-інфікованих

росіян європеїдної раси. Також встановлена підвищена частота генотипу Т/Т у осіб з ВІЛ з швидким, а С/С генотипу – з повільним темпом прогресування недуги [14]. Проте, у популяції інфікованих ВІЛ-1 дорослих мешканців Північної Америки, які не мають клінічних ознак СНІДу та не отримують ВААРТ, генотип ІL-4 -590 Т/Т асоційований з високим рівнем CD4 Т-клітин [35].

Встановлені статеві відмінності у характері спадкування алельних варіантів гену ІL-4, так гомозиготний варіант С/С або Т/Т може бути чинником ризику ВІЛ-інфекції у чоловіків [36, 37].

Дані про роль SNP промотерної ділянки ІL-4 при прогресуванні ВІЛ/СНІДу мають суперечливий характер. Так ряд авторів зауважують на тому, що поліморфізм ІL-4 -589 С/Т може бути використаний як генетичний маркер передбачення прогресування ВІЛ-1 інфекції [38, 39, 40, 41]. Проте, існують дані про заперечення його проєктивного ефекту та відсутності значної асоціації між ризиком зараження ВІЛ або прогресуванням недуги [42, 43, 44].

ІL-6 - цитокін, що секретується Т-лімфоцитами, фібробластами, моноцитами, макрофагами у ділянках гострого або хронічного запалення, де спричиняє транскрипційну запальну реакцію. Стимулює проліферацію Т-хелперів 1 і 2 типу, посилює продукцію ІL-2, прискорює диференціювання В-лімфоцитів у антитілопродуценти, збільшує експресію молекул МНС класу І [20]. Ген, що кодує ІL-6 локалізований у 7 хромосомі (розташування - p21) [21], у людини виявлено 175 SNP [22].

При дослідженні промотерного поліморфізму ІL-6 -174 G/C встановлено, що у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів з генотипом С/С спостерігається більш високий рівень продукції ІL-6 у плазмі крові у порівнянні з контрольною групою. Проте, в осіб з ВААРТ-асоційованою ліподистрофією та без неї частота алелей і рівень ІL-6 значно не відрізняються [45].

SNP промотерної ділянки ІL-6 асоційований з розвитком саркоми Капоші (СК) у чоловіків, інфікованих ВІЛ. Так серед пацієнтів з СК переважають гомозиготи за алелем G [46].

Вивчено значення поліморфізму IL-6 (-174 G/C) при лікуванні пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ вірусний гепатит С (ВГС). Рівень відповіді на специфічне лікування ВГС у цих пацієнтів вищий у носіїв генотипу з високим рівнем продукції цитокіну, що можна пояснити IL-6 опосередкованою активацією STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) [47].

Проаналізований комбінований ефект поліморфізмів IL-6 (-174 G/C) і IL-10 (-592 C/A). Сукупний вплив гомозиготних генотипів C/C IL-6 і C/C IL-10 може знижувати здатність перешкоджати реплікації ВІЛ. Проте, статистично значущий зв'язок між ризиком швидкого прогресування захворювання у зв'язку з спільною дією генотипів не зафіксовано [48].

Численні дослідження вказують на залучення генетичних варіантів IL-10 у патогенез ВІЛ-інфекції [54, 58, 60, 61]. IL-10 – протизапальний цитокін, продукується в першу чергу моноцитами і меншою мірою лімфоцитами [49, 50]. Має плейотропний ефект у імунорегуляції та запаленні, пригнічує секрецію IL-1 β , TNF і IL-6, підвищує проліферацію В-клітин та продукцію ними антитіл, [51]. Ефект IL-10 у патогенезі ВІЛ-інфекції полягає у гальмуванні реплікації вірусу у макрофагах [52, 53], який стає більш вираженим на пізніх стадіях захворювання, коли резерв Т-хелперів виснажується і реплікація ВІЛ у макрофагах та моноцитах стає домінуючою [54]. IL-10 здатний пригнічувати секрецію IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 та IL-8 [55].

Ген, що кодує IL-10 локалізований у q31-q32 сегменті 1 хромосоми [21]. У людини відомо 158 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів [22]. У мультикогортному дослідженні доведено зв'язок мутацій у гені IL-10 з підвищеною сприйнятливістю до ВІЛ-1 інфекції [56].

На сучасному етапі велику увагу науковців привертає дослідження “класичних” промотерних поліморфізмів IL-10: -592 C/A, -819C/T, -1082 G/A. На важливе значення генотипу для перебігу інфекції вказують дані про зв'язок SNP промотерної ділянки IL-10 з рівнем продукції даного цитокіну [54, 57, 58].

“Протективна” роль промотерних поліморфізмів IL-10 варіює у різних когортах осіб з ВІЛ. Доведене значення SNP -592 C/A як маркера попередження

прогресування хвороби у популяціях ВІЛ-інфікованих з Південно-Африканської республіки та Сполучених Штатів Америки [54, 59]. Проте, протилежні результати отримані при дослідженні пацієнтів з Росії, Північних регіонів Індії, коли наявність поліморфізму була фактором ризику трансмісії/прогресування хвороби [37, 58, 60]. Російські вчені наголошують на підвищенні частоти SNP -592 C/A серед ВІЛ-інфікованих у порівнянні зі здоровими особами. Встановлена підвищена частота A/A генотипу у осіб з ВІЛ з швидким темпом прогресування недуги, а A/C генотипу – при повільному прогресуванні. Носії генотипу C/C мають більш високий рівень продукції IL10, генотипу C/A – підвищену кількість CD3+ і CD8+ клітин [14]. У ВІЛ-інфікованих афроамериканців, носіїв поліморфізму -1082 G/A, зареєстровано нижчий рівень смертності від захворювань, обумовлених СНІДом [61], а при прогресуванні недуги - нижчий рівень вірусного навантаження [54]. Проте, поліморфізми -1082 G/A та -819C/T є предикторами швидкого темпу прогресування недуги у ВІЛ-інфікованих американців європеїдної раси [60]. При генетичному аналізі популяції ВІЛ-інфікованих тайців не вдалося встановити зв'язок між кількістю CD4+, CD8+ клітин, вірусним навантаженням та наявністю “класичних” промотерних поліморфізмів IL-10 [55].

Вивчення значення SNP IL-10 при розвитку лімфопроліферативних захворювань на тлі інфікування ВІЛ встановило, що генотип -592 C/C асоціюється з розвитком неходжкінської лімфоми [62], а носії поліморфізмів -1082 G/A та -819C/T мають менший ризик розвитку даної патології [63, 64]. Повідомляється про вплив поліморфізмів гену IL-10 на перебіг папіломовірусної інфекції в умовах імуносупресії, що вимагає подальшого дослідження генетичного контролю патогенезу раку шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок [65].

Припускається, що участь IL-10 у патогенезі ВІЛ-інфекції може модулюватися за допомогою складних взаємодій між IL-10 та пов'язаних з ним генів, особливо IL-19, IL-20 і IL-24 та гену рецептора IL-10 (IL10-RA і IL-10RB) [66]. IL-10RB належить до сімейства рецепторів цитокінів, необхідний для

активації IL-10 рецепторного комплексу. Коекспресія генів IL-10RB і IL10RA потрібна для IL-10-індукованої передачі сигналу. Ген, що кодує IL-10RB входить до складу кластеру рецепторів генів цитокінів та локалізований у 21 хромосомі (сегменти q22.1-q22.2, 21q22.11) [21]. У людини визначено 632 SNP [22].

Варіанти гену IL-10 та пов'язаних з ним генів можуть впливати на наслідки ВІЛ-інфікування, особливо на імунологічну відповідь при ВААРТ. Так SNP rs2244305 у гені IL10RB асоціюється з початковим зниженням кількості CD4 Т-клітин (для A/A та A/G генотипів у порівнянні з генотипом G/G) у періоді без антиретровірусного лікування. Цей взаємозв'язок стає протилежним протягом специфічного лікування, коли більший приріст імунокомпетентних клітин спостерігається у власників A/A та A/G генотипів [66].

IL-19 належить до підродини IL-10 цитокінів. Продукується переважно моноцитами. Може зв'язуватися з IL-20-рецепторним комплексом, що призводить до активації перетворювача сигналу і активатора транскрипції 3 (STAT3). Повідомляється, що аналогічний цитокін у мишей, здатний регулювати експресію IL-6 і TNF- α , індукувати апоптоз, що дозволяє припустити роль цього цитокіну у запальній відповіді [20]. Ген, що кодує IL-19 локалізований у 1 хромосомі (розташування - q32.2) [21], у людини досліджено 620 SNP [22].

Існують дані, що поліморфізм поодинокого нуклеотиду rs2243191 у гені IL19, що зумовлює заміну Ser на Phe, пов'язаний зі швидким збільшенням CD4⁺ Т-клітин під час антиретровірусного лікування [66].

IL-12B є субодиницею IL-12, цитокіну, що діє на Т- і NK-клітини та має широкий спектр біологічної активності. Цей цитокін продукується активованими макрофагами, які служать істотним індуктором розвитку Т-хелперів 1 типу. Було встановлено, що IL-12 важливий для підтримки достатньої кількості клітин-пам'яті/ ефекторних Т-хелперів 1 типу. Частиною IL-12-рецепторного комплексу є IL-12RB1. Коекспресія білків IL-12RB1 і IL12RB2 призводить до утворення сайту зв'язування IL12 з високою

спорідненістю і відновлення IL-12-залежної сигналізації [20]. Ген, що кодує IL-12RB1 знаходиться у 19 хромосомі (розташування: p13.1) [21]. У людини вивчено 648 SNP [22].

Генетичний аналіз поліморфізмів IL-12RB1 +641A/G, +1094T/C, +1132C/G продемонстрував значну асоціацію SNP зі сприятливістю до туберкульозу та асоціацію з прогресуванням сухот на тлі інфікування ВІЛ [67].

IL-18 - прозапальний цитокін, що посилює активність NK-клітин, і стимулює продукцію IFN-gamma Т-хелперами типу 1 [20]. Ген, що кодує IL-18 локалізований у q22.2-q22.3 сегменті 11 хромосоми [21], у людини описано 301 SNP [22].

Експресія цитокіну пов'язана з поліморфізмами -607C/A та -137C/G у промотерній ділянці гену IL-18. SNP -607 C/A пов'язаний з ризиком розвитку ліподистрофічного синдрому у осіб з ВІЛ. Так генотип -607A/A, гаплотип -137G/-607A і -137C/-607A широко представлені у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з проявами ліподистрофічного синдрому на фоні ВААРТ. Гаплотип -137G/-607C, навпаки, пов'язаний із захистом від ліподистрофічних змін [68].

Вивчення поліморфізму -607C/A також вказує на різні частоти генотипів у ВІЛ-інфікованих та здорових осіб. Це дає змогу стверджувати, що наявність поліморфізму поодинокого нуклеотиду підвищує ризик розвитку інфекції у суб'єктів-носіїв [69].

TNF- α - багатфункціональний прозапальний цитокін, що належить до надродини фактора некрозу пухлини. Основними продуцентами цього цитокіну є макрофаги і лімфоцити. Бере участь у регуляції широкого спектру біологічних процесів, включаючи клітинну проліферацію, диференціювання, апоптоз, ліпідний обмін і коагуляцію [20]. Ген, що кодує TNF- α локалізований у 6 хромосомі (розташування - p21.3) [21], у людини описано 33 SNP [22].

Чимало робіт присвячено значенню промотерного поліморфізму TNF- α -308G/A у патогенезі ВІЛ-інфекції. Російські дослідники повідомляють, що серед ВІЛ-інфікованих осіб зафіксована підвищення частоти генотипу G/A,

асоційованого зі зниженням абсолютної кількості CD3+ , CD4+ клітин, рівня Ig G і активності нейтрофілів, та відсутність A/A варіантів гену [14, 37].

Генетичні варіанти TNF- α пов'язані з прогресуванням захворювання у інфікованих осіб. Встановлена підвищена частота G/A генотипу у ВІЛ-інфікованих з швидким темпом прогресування недуги, а G/G – у тривалих “непрогресорів” [37], SNP -238G/A може модулювати контроль віремії у ВІЛ-інфікованих при повільному темпі прогресування хвороби [70]. Проте деякі автори припускають, що генотипи TNF- α не відіграють безпосередню роль у прогресуванні захворювання, однак потенційно можуть бути частиною мультигенних зв'язків, що залучені в уповільнення прогресії ВІЛ-інфекції [71-73].

Є данні про зв'язок генотипу промотора TNF- α і захворювань обумовлених ВІЛ/СНІДом. Так поліморфізм -308G/A зустрічається достовірно частіше у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою деменцією у порівнянні з ВІЛ-інфікованими без неї [74]. Носійство алелю А також є фактором розвитку цитомегаловірусного ретиніту [73].

Дискутується значення генетичних варіантів TNF- α при застосуванні антиретровірусних препаратів. Так SNP TNF- α -1031T/C пов'язаний з розвитком нейропатії на фоні антиретровірусного лікування, зокрема при застосуванні ставудину [75], а розвиток ВААРТ-асоційованої ліподистрофії детермінує поліморфізм -238G/A у ВІЛ-інфікованих мешканців Великобританії [76]. Проте група дослідників з Швейцрії та Іспанії зазначають відсутність зв'язку між ліподистрофічними змінами і наявністю промотерних одонуклеотидних поліморфізмів гену TNF- α [77, 78].

IFN- γ - цитокін з противірусною, імунорегуляторною і протипухлинною дією, потужний активатор макрофагів [32]. Ген, що кодує IFN- γ локалізований у 12 хромосомі (розташування - q14) [21]. У людини відомо 66 SNP [22].

Існує припущення, що SNP промотора гену IFN- γ -179G/T є фактором ризику для прогресування СНІДу. Даний поліморфізм пов'язаний з прискореним зменшенням кількості CD4-клітин. Цілком можливо, що поліморфізм -179G/T

призводить до зростання продукції IFN- γ , що у свою чергу спричиняє виснаження пулу CD4-клітин від апоптозу [79].

Статистично значуща кореляція була виявлена між SNP +874T/A і ризиком захворювання. Так вищий ризик зараження ВІЛ зафіксований в осіб з мутантним гомозиготним генотипом A/A [80], який у свою чергу асоційований з низьким рівнем продукції IFN- γ [81].

Таким чином, на сучасному етапі розвитку медичної науки набула бурхливого розвитку імуногенетика ВІЛ-інфекції, що обумовлене злиттям і спільним становленням декількох областей досліджень: масштабного аналізу геному і пов'язаних з ним технологій, біоінформатики, генетичного аналізу хворобливих станів. Надзвичайно цікавим є питання вивчення поліморфізму поодиноких нуклеотидів генів цитокінів, актуальність якого підкреслюється всіма авторами. Параметри стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих з різними варіантами перебігу інфекційного процесу знаходяться в залежності від характеру розподілу алельних варіантів генів цитокінів та рівнів продукції відповідних цитокінів. Наявні генетичні відмінності у осіб з ВІЛ та серонегативних осіб з груп високого ризику зараження можуть бути використані для розробки прогностичних критеріїв схильності до інфікування. Проте, не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених значенню SNP при ВІЛ-інфекції, дані у світовій літературі знаходяться у стадії накопичення і часто мають суперечливий характер, що вимагає нових досліджень і подальшої акумуляції фактичного матеріалу.

У літературних джерелах нам не вдалося знайти повідомлень про дослідження поліморфізму поодиноких нуклеотидів генів цитокінів серед українців, інфікованих ВІЛ, що вказує на перспективу розвитку цього напрямку та надасть змогу використовувати отримані результати у подальших популяційних, клінічних дослідженнях і клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

1. Гостро постає питання дослідження імуногенетичних факторів при ВІЛ-інфекції, особливе місце серед яких належить вивченню поліморфізму генів цитокінів.
2. Генетична та імунологічна неоднорідність населення вказує на виключну актуальність дослідження SNP у якості прогностичних критеріїв у різних популяційних групах осіб з ВІЛ.
3. Взаємозв'язок параметрів імунного статусу з розподілом генотипів застосовується для комплексної оцінки мультигенних зв'язків, які залучені в імунопатагенез захворювання.
4. Визначення поліморфізму генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих осіб може бути використане у якості додаткових діагностичних критеріїв ймовірності трансмісії збудника, прогнозу та темпів прогресування недуги, ризику розвитку опортуністичних інфекцій та ефективності противірусного лікування.

ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищена цікавість до вивчення поліморфізму генів цитокінів вказує на виключну актуальність дослідження SNP на популяції ВІЛ-інфікованих українців. Розкриття закономірностей зв'язку між рівнем цитокінів, алельними варіантами їх генів, перебігом захворювання та ефективністю противірусної терапії у хворих з ВІЛ-інфекцією на різних стадіях недуги, надасть змогу оптимізувати медичне спостереження та в майбутньому покращити схеми корекції змін показників імунітету у даної групи пацієнтів.

SUMMARY

CYTOKINES GENE POLYMORPHISM AND HIV INFECTION

A.I. Piddubna, M.D. Chemych,

Sumy State University, Medical Institute, Sumy

The article presents a current view on the significance of single nucleotide polymorphism of cytokines genes in HIV infection. The study of genetic predictors in different population groups of HIV-infected persons is necessary for the comprehensive understanding of the immunopathogenesis of infection, causes of disease progression and efficacy of specific treatment. The cytokines gene polymorphism study in Ukraine is the exclusive relevance due to the lack of reports of SNP research among HIV-positive citizens.

Key words: *HIV infection, cytokines, single nucleotide polymorphism*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / В.В. Покровский . - М.: Медицина, 2000. – 472 с.
2. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 [електронний ресурс] / UNAIDS // WHO Library. – 2010. – 364 р. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/globalreport/>
3. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 34 – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2010 – 41 с.
4. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 35 – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2011 – 62 с.
5. Покровская А.В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции / А.В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. – №3. – С.60-64.
6. Alternative Coreceptor Requirements for Efficient CCR5- and CXCR4-Mediated HIV-1 Entry into Macrophages / K. Cashin, M. Roche, J. Sterjovski (et al.) // Virol. – 2011. – Vol. 85, №20. – P. 10699-10709.
7. Baseline HIV type 1 coreceptor tropism predicts disease progression / E.S. Daar, K.L. Kesler, C.J. Petropoulos (et al.) // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45, №5. – P. 643-649.
8. Gorry P.R. Coreceptors and HIV-1 pathogenesis / P.R. Gorry, P. Ancuta // Curr HIV/AIDS Rep. – 2011. – Vol. 8, №1. – P. 45-53.
9. The differential ability of HLA B*5701+ long-term nonprogressors and progressors to restrict human immunodeficiency virus replication is not caused by loss of recognition of autologous viral gag sequences / Migueles SA, Laborico AC, Imamichi H (et al.) // Virol. – 2003. – Vol. 77, №12. – P. 6889-6898.
10. Single nucleotide polymorphisms of HIV coreceptor CCR5 gene in Chinese Yi ethnic group and its association with HIV infection / Ma LY, Hong KX, Lu XZ (et al.) // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2005. - Vol. 85, №45. – P. 3181-3185.
11. Guernon J. What did we learn on host's genetics by studying large cohorts of HIV-1-infected patients in the genome-wide association era? / J. Guernon, I. Theodorou // Curr HIV/AIDS. – 2011. - Vol. 6, №4. – P. 290-296.
12. Recovery of CD4+ T Cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes / S. Fernandez, A.A. Rosenow, I.R. James (et al.) // AIDS. – 2006. - Vol. 41, №1. – P. 1-5.
13. The expansion ability but not the quality of HIV-specific CD8(+) T cells is associated with protective human leucocyte antigen class I alleles in long-term non-progressors / M. López, A. Peris, V. Soriano (et al.) // Immunology. – 2011. – Vol. 134, №3. – P. 305-313.
14. Смольникова М.В. Полиморфизм генов цитокинов в норме и при ВИЧ-инфекции: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук: спец. 14.00.36 “Аллергология и иммунология” / М.В. Смольникова. - Новосибирск, 2002. – 22 с.
15. Burgner D. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? / D. Burgner , S. Jamieson, J. Blackwell // Lancet Infect Dis. – 2006. - Vol. 6, №10. – P. 653-663.
16. Common genetic variations and the control of HIV-1 in humans / Fellay J, Ge D, Shianna KV, Colombo S (et al.) // PLoS Genet. – 2009. – Vol. 5, №12. - e1000791.
17. Cytokine SNPs: Comparison of allele frequencies by race and implications for future studies / Van Dyke AL, Cote ML, Wenzlaff AS (et al.) // Cytokine. – 2009. – Vol. 46, №2. – P. 236-244.
18. Brookes AJ. The essence of SNPs / AJ. Brookes // Gene. – 1999. – Vol. 234, №2. – P. 177-186.
19. Enthusiasm mixed with scepticism about single-nucleotide polymorphism markers for dissecting complex disorders / Syvänen AC, Landegren U, Isaksson A (et al.) // Eur J Hum Genet. – 1999. – Vol 7, №1. – P. 98-101.

20. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб: ООО «Фолиант», 2008. - 552 с.
21. The HUGO Gene Nomenclature Committee Database [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.genenames.org/index.html>
22. The National Center for Biotechnology Information Database [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>
23. Price P. Alleles of the gene encoding IL-1alpha may predict control of plasma viraemia in HIV-1 patients on highly active antiretroviral therapy / Price P, James I, Fernandez S, French MA // AIDS. – 2004. - Vol. 18, №11. – P. 1495-1501.
24. Price P. IL1A alleles associate with a virological response to antiretroviral therapy in HIV patients beginning therapy with advanced disease / Price P, James I // AIDS. – 2009. – Vol. 23, № 9. - P. 1173-1176.
25. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population / Lang NP, Tonetti MS, Suter J (et al.) // Periodontal Res. – 2000. – Vol. 35, №2. – P. 102-107.
26. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population / Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM (et al.) // Clin Periodontol. – 2001. – Vol. 28, № 12. – P.1137-1144.
27. A functional interleukin-1β gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals / Moreira PR, de Sá AR, Xavier GM (et al.) // Periodontal Res. – 2005. – Vol. 40, №4. – P. 306-311.
28. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals / Moreira PR, Costa JE, Gómez RS (et al.) // Periodontal Res. – 2007. – Vol. 42, №1. – P. 23-30.
29. Gonçalves LS. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIV Brazilians on highly active antiretroviral therapy / Gonçalves LS, Ferreira SM, Souza CO, Colombo AP // AIDS. – 2006. – Vol. 20, №13. – P. 1779-1781.
30. Gonçalves LS. Influence of IL-1 gene polymorphism on the periodontal microbiota of HIV-infected Brazilian individuals / Gonçalves LS, Ferreira SM, Souza CO, Colombo AP // Braz Oral Res. – 2009. – Vol. 23, №4 – P. 452-459.
31. IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome / Asensi V, Rego C, Montes AH (et al.) // Genet Med. – 2008. – Vol. 10, №3. – P. 215-223.
32. Ярилин А.А. Введение в современную иммунологию / А.А. Ярилин, Н.А. Добротина. - Н.Новгород, 1997. - 238 с.
33. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. - М.: Медицина, 1999. - 608 с.
34. Behavioral risk exposure and host genetics of susceptibility to HIV-1 infection / Shrestha S, Strathdee SA, Galai N (et al.) // Infect Dis. – 2006. – Vol. 193, №1. – P. 4-6.
35. Cytokine and chemokine gene polymorphisms among ethnically diverse North Americans with HIV-1 infection / Wang C, Song W, Lobashevsky E (et al.) // AIDS. – 2004. - Vol. 35, №5. – P. 446-454.
36. Analysis of polymorphism of the interleukin-4 gene of healthy and HIV-infected persons / Konenkov VI, Smol'nikova MV, Kozlov VA (et al.) // Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. – 2001. – Vol. 6. – P. 28-32.
37. Konenkov VI. Polymorphism of promotor sites of interleukins-4 and -10 and tumor necrosis factor-alpha genes in HIV-infected patients / Konenkov VI, Smol'nikova MV // Bull Exp Biol Med. – 2002. – Vol. 133, №4. – P. 389-391.
38. Polymorphism in the interleukin-4 promoter affects acquisition of human immunodeficiency virus type 1 syncytium-inducing phenotype / Nakayama EE, Hoshino Y, Xin X (et al.) // Virol. – 2000. – Vol. 74, №12. – P. 5452-5459.

39. Protective effect of interleukin-4 -589T polymorphism on human immunodeficiency virus type 1 disease progression: relationship with virus load / Nakayama EE, Meyer L, Iwamoto A (et al.) // *Infect Dis.* – 2002. – Vol. 185, №8. – P. 1183-1186.
40. Protective effects of IL4-589T and RANTES-28G on HIV-1 disease progression in infected Thai females / Wichukchinda N, Nakayama EE, Rojanawiwat A (et al.) // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20, №2. – P. 189-196.
41. Role of chemokine and cytokine polymorphisms in the progression of HIV-1 disease / Mahajan SD, Agosto-Mojica A, Aalinkel R (et al.) // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2010. – Vol. 396, №2. – P. 348-352.
42. Haplotype diversity in the interleukin-4 gene is not associated with HIV-1 transmission and AIDS progression / Modi WS, O'Brien TR, Vlahov D (et al.) // *Immunogenetics.* – 2003. – Vol. 55, №3. – P. 157-164.
43. Association between an interleukin-4 promoter polymorphism and the acquisition of CXCR4 using HIV-1 variants / Kwa D, van Rij RP, Boeser-Nunnink B (et al.) // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17, №7. – P. 981-985.
44. Chatterjee A. Association of IL-4 589 C/T promoter and IL-4RalphaI50V receptor polymorphism with susceptibility to HIV-1 infection in North Indians / Chatterjee A, Rathore A, Dhole TN // *Med Virol.* – 2009. – Vol. 81, №6. – P. 959-965.
45. The IL-6 system in HIV-1-infection and in HAART-related fat redistribution syndromes / Saumoy M, López-Dupla M, Veloso S (et al.) // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22, №7. – P. 893-896.
46. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus / Foster CB, Lehrnbecher T, Samuels S (et al.) // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, №7. – P. 2562-2567.
47. Effect of the interleukin-6 C174G gene polymorphism on treatment of acute and chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus coinfecting patients / Nattermann J, Vogel M, Berg T (et al.) // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 1016-1025.
48. Polymorphisms of IL-6 174 G/C, IL-10 -592 C/A and risk of HIV/AIDS among North Indian population / Sobti RC, Berhane N, Mahedi SA (et al.) // *Mol Cell Biochem.* – 2010. – Vol. 337, №1-2. – P. 145-152.
49. Tenofovir selectively regulates production of inflammatory cytokines and shifts the IL-12/IL-10 balance in human primary cells / Melchjorsen J, Risør MW, Sogaard OS (et al.) // *AIDS.* – 2011. – Vol. 57, №4. – P. 265-275.
50. Surface expression patterns of negative regulatory molecules identify determinants of virus-specific CD8+ T-cell exhaustion in HIV infection / Yamamoto T, Price DA, Casazza JP (et al.) // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, №18. – P. 4805-4815.
51. Blackburn SD. IL-10, T cell exhaustion and viral persistence / Blackburn SD, Wherry EJ // *Trends Microbiol.* – 2007. – Vol. 15, №4. – P. 143-146.
52. Opposite effects of IL-10 on the ability of dendritic cells and macrophages to replicate primary CXCR4-dependent HIV-1 strains / Ancuta P, Bakri Y, Chomont N (et al.) // *Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 4244-4253.
53. Wang Y. IL-10 inhibits HIV-1 LTR-directed gene expression in human macrophages through the induction of cyclin T1 proteolysis / Wang Y, Rice AP // *Virology.* – 2006. – Vol. 352. – P. 485-492.
54. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence HIV-1 susceptibility and primary HIV-1 pathogenesis / Naicker DD, Werner L, Kormuth E (et al.) // *Infect Dis.* – 2009. – Vol. 200, №3. – P. 448-452.
55. Frequencies of IL10 SNP genotypes by multiplex PCR-SSP and their association with viral load and CD4 counts in HIV-1-infected Thais / Kingkeow D, McNicholl JM, Maneekarn N (et al.) // *Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 29, №1. – P. 94-101.
56. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10 / Shin HD, Winkler C, Stephens JC (et al.) // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol. 97, №26. – P. 14467-14472.

57. Kamali-Sarvestani E. Association study of IL-10 and IFN-gamma gene polymorphism in Iranian women with preeclampsia / Kamali-Sarvestani E, Kiany S, Gharezi-Fard B, Robati M // *Reprod Immunol.* – 2006. – Vol. 72. – P. 118-126.
58. Genetic association of IL-10 gene promoter polymorphism and HIV-1 infection in North Indians / Chatterjee A, Rathore A, Sivarama P (et al.) // *Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 29, №1. – P. 71-77.
59. Role of chemokine and cytokine polymorphisms in the progression of HIV-1 disease / Mahajan SD, Agosto-Mojica A, Aalinkel R (et al.) // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2010. – Vol. 396, №2. – P. 348-352.
60. Extended IL10 haplotypes and their association with HIV progression to AIDS / Oleksyk TK, Shrestha S, Truelove AL (et al.) // *Genes Immun.* – 2009. - Vol. 10, №4. – P. 309-322.
61. Reduced mortality and CD4 cell loss among carriers of the interleukin-10 -1082G allele in a Zimbabwean cohort of HIV-1-infected adults / Erikstrup C, Kallestrup P, Zinyama-Gutsire RB (et al.) // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21, №17. – P. 2283-2291.
62. Non-Hodgkin's B cell lymphoma in persons with acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased serum levels of IL10, or the IL10 promoter -592 C/C genotype / Breen EC, Boscardin WJ, Detels R (et al.) // *Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 109, № 2. – P. 119-129.
63. Cytokine polymorphism in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma / Lan Q, Zheng T, Rothman N (et al.) // *Blood.* - 2006. – Vol. 107. – P. 4101-4108.
64. Cytokine signaling pathway polymorphisms and AIDS-related non-Hodgkin lymphoma risk in the multicenter AIDS cohort study / Wong HL, Breen EC, Pfeiffer RM (et al.) // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24, №7. – P. 1025-1033.
65. Interleukin-10 gene (IL10) polymorphisms and human papillomavirus clearance among immunosuppressed adolescents / Shrestha S, Wang C, Aissani B (et al.) // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2007. - Vol. 16, №8. – P. 1626-1632.
66. Interleukin-10 (IL-10) pathway: genetic variants and outcomes of HIV-1 infection in African American adolescents / Shrestha S, Wiener HW, Aissani B, Song W (et al.) // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, №10. - e13384.
67. Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes / Kusuvara K, Yamamoto K, Okada K (et al.) // *Immunogenet.* – 2007. – Vol. 34, №1. – P. 35-44.
68. Interleukin-18 and interferon-gamma polymorphisms in Brazilian human immunodeficiency virus-1-infected patients presenting with lipodystrophy syndrome / Castelar L, Silva MM, Castelli EC (et al.) // *Tissue Antigens.* – 2010. – Vol. 76, №2. – P. 126-130.
69. IL-18 gene promoter polymorphism is involved in HIV-1 infection in a Brazilian pediatric population / Segat L, Bevilacqua D, Boniotto M (et al.) // *Immunogenetics.* – 2006. – Vol. 58, №5-6. – P. 471-473.
70. Effect of TNF-alpha genetic variants and CCR5 Delta 32 on the vulnerability to HIV-1 infection and disease progression in Caucasian Spaniards / Veloso S, Olona M, García F (et al.) // *BMC Med Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 63.
71. Analysis of a biallelic polymorphism in the tumor necrosis factor alpha promoter and HIV type 1 disease progression / Knuchel MC, Spira TJ, Neumann AU (et al.) // *AIDS Res Hum Retroviruses.* - 1998. – Vol. 14, №4. - P. 305-309.
72. The -1030/-862-linked TNF promoter single-nucleotide polymorphisms are associated with the inability to control HIV-1 viremia / Delgado JC, Leung JY, Baena A (et al.) // *Immunogenetics.* – 2003. – Vol. 55, №7. – P. 497-501.
73. Tumor necrosis factor region polymorphisms are associated with AIDS and with cytomegalovirus retinitis / Deghaide NH, Rodrigues Mde L, Castelli EC (et al.) // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23, №13. – P. 1641-1647.

74. The relationship between ApoE, TNFA, IL1a, IL1b and IL12b genes and HIV-1-associated dementia / Pemberton LA, Stone E, Price P (et al.) // HIV Med. – 2008. – Vol. 9, №8. – P. 677-680.
75. Tumour necrosis factor haplotypes associated with sensory neuropathy in Asian and Caucasian human immunodeficiency virus patients / Chew CS, Cherry CL, Imran D (et al.) // Tissue Antigens. – 2011. – Vol. 77, №2. – P. 126-130.
76. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy / Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ (et al.) // AIDS. – 2002. – Vol. 16, №15. – P. 2013-2018.
77. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders / Tarr PE, Taffé P, Bleiber G (et al.) // Infect Dis. – 2005. – Vol. 191, №9. – P. 1419-1426.
78. No relationship between TNF- α genetic variants and combination antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome in HIV type 1-infected patients: a case-control study and a meta-analysis / Veloso S, Olona M, Peraire J (et al.) // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2011. – Vol. 27, №2. – P. 143-152.
79. A tumor necrosis factor-alpha-inducible promoter variant of interferon-gamma accelerates CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus-1-infected individuals / An P, Vlahov D, Margolick JB (et al.) // Infect Dis. - 2003. – Vol. 188, №2 – P. 228-231.
80. Insights into the role of IL-12B and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in HIV-1/AIDS infection / Sobti RC, Salih AM, Nega B (et al.) // Folia Biol (Praha). – 2010. – Vol. 56, №3. – P. 110-115.
81. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production / Plavica V, Perrey C, Stevens A (et al.) // Hum. Immunol. – 2000. – Vol. 61. – P. 863-869.